

Sovaldi(sofosbuvir)使用说明书 2013 年第一版

批准日期：2013 年 12 月 6 日；公司：Gilead Sciences

药物是第三个突破性治疗指定接到 FDA 批准。Sovaldi 是第一个无需与干扰素共同给药的药物已被证实安全和有效治疗某些类型 HCV 感染。

FDA 药物评价和研究中心抗微生物产品室主任 Edward Cox，医学博士说：

“今天批准代表对有慢性丙型肝炎患者治疗范例的显著转变”。优先审评

[http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf)

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 SOVALDI 所需的资料。请参阅下文 SOVALDI 完整处方资料。

SOVALDITM (sofosbuvir)片，为口服使用

美国初次批准：2013

适应证和用途

SOVALDI 是一种丙型肝炎病毒(HCV)核苷酸类似物 NS5B 聚合酶抑制剂适用于慢性丙型肝炎(CHC)感染的治疗作为组合抗病毒治疗方案的一个组分。(1)

(1) SOVALDI 疗效已在有 HCV 基因型 1, 2, 3 或 4 感染受试者中被确定，包括有肝细胞癌符合米兰[Milan]标准(等待肝移植)和有 HCV/HIV-1 共-感染受试者。(1)

剂量和给药方法

(1) 一片 400 mg 片每天 1 次有或无食物服用。(2.1)

(2) 应与利巴韦林[ribavirin]联用或与聚乙二醇化干扰素[pegylated 干扰素]

和利巴韦林联用 为 CHC 的治疗。建议联合治疗：(2.1)

HCV 单独-感染和HCV/HIV-1共-感染	治疗	时间
基因型1或4	SOVALDI + peg-干扰素 $\alpha$ + 利巴韦林	12周
基因型2	SOVALDI + 利巴韦林	12周
基因型3	SOVALDI + 利巴韦林	24周

(3) SOVALDI 与利巴韦林联用共 24 周干扰素不合格可被考虑为被基因型 1 感染 CHC 患者。(2.1)

(4) 在有肝细胞癌等待肝移植直至 48 周或直至肝移植患者应被与联用利巴韦林为 CHC 的治疗，以先发生为准。(2.1)

(5) 对有严重肾受损或肾病终末期患者不能建议剂量。(2.4, 8.6)

#### 剂型和规格

片：400 mg。(3)

#### 禁忌证

(1) 当与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ /利巴韦林或单独利巴韦林联用时，对聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 和/或利巴韦林的所有禁忌证也都应用于 SOVALDI 联合治疗。(4)

(2) 因为利巴韦林可能引起出生缺陷和胎儿死亡，在妊娠妇女和男性其女性伴侣妊娠时禁忌 SOVALDI 与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ /利巴韦林或利巴韦林联用。(4)

#### 警告和注意事项

妊娠：利巴韦林可能致出生缺陷和胎儿死亡和动物研究已证明干扰素有流产效应；女性患者和男性患者的女性伴侣避免妊娠。治疗开始前患者必须有一个阴性妊娠测试，使用至少 2 种有效非激素避孕方法和每月妊娠测试。(5.1)

#### 不良反应

SOVALDI 与利巴韦林联用观察到最常见不良事件(发生率大于或等于 20%，所有级别)是疲乏和头痛。SOVALDI 与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林联用观察到最常见不良事件是疲乏，头痛，恶心，失眠和贫血。(6.1)

为报告怀疑不良反应，联系 Gilead Sciences, Inc. 电话 1-800-GILEAD-5 或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### 药物相互作用

药物是强肠道 P-gp 诱导剂(如，利福平[rifampin]，圣约翰草[St. John's wort])可能改变 sofosbuvir 的浓度。对潜在药物-药物相互作用使用前咨询完整咨询资料。(5.2, 7, 12.3)

### 特殊人群中使用

- (1) 有 HCV/HIV-1 共-感染患者：曾研究安全性和疗效。(8.8, 14.4)
- (2) 有肝细胞癌等待肝移植患者：曾研究安全性和疗效。(8.9)

### 完整咨询资料

#### 1 适应证和用途

SOVALDI 是一种丙型肝炎病毒(HCV)核苷酸类似物 NS5B 聚合酶抑制剂适用于治疗慢性丙型肝炎(CHC)感染作为抗病毒联合治疗方案的组分。

● 在有 HCV 基因 1, 2, 3 或 4 型感染受试者中已确定 SOVALDI 疗效，包括那些有肝细胞癌符合米兰[Milan]标准(等待肝移植)和有 HCV/HIV-1 共-感染受试者[见剂量和给药方法(2)，特殊人群中使用(8)和临床研究(14)].

当开始用 SOVALDI 治疗应考虑以下几点：

- 为 CHC 治疗建议不用 SOVALDI 单药治疗。
- 治疗方案和时间依赖于病毒基因型和患者群两方面。[见剂量和给药方法

(2)].

● 根据基线宿主和病毒因子治疗反应变化。[见特殊人群中使用(8)和临床研究(14)].

## 2 剂量和给药方法

### 2.1 成年中推荐剂量

SOVALDI 的推荐剂量是 400 mg 片，口服，每天 1 次有或无食物。[见临床药理学(12.3)].

在成年中为 CHC 的治疗 SOVALDI 应与利巴韦林联用或与聚乙二醇化干扰素和利巴韦林联用。表 1 提供对 SOVALDI 联合治疗推荐的方案和治疗时间。

表 1 HCV 单-感染和 HCV/HIV-1 共-感染患者中对 SOVALDI 联合治疗推荐方案和治疗时间

	治疗	时间
有CHC基因1或4型患者	SOVALDI + 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ + 利巴韦林 <sup>b</sup>	12周
有CHC基因2型患者	SOVALDI + 利巴韦林 <sup>b</sup>	12周
有CHC基因3型患者	SOVALDI + 利巴韦林 <sup>b</sup>	24周

<sup>a</sup>对患有CHC基因1或4型给药建议见聚乙二醇干扰素 $\alpha$  处方资料。

<sup>b</sup>利巴韦林的剂量是基于体重(<75 kg = 1000 mg和≥75 kg = 1200 mg)。利巴韦林的每天剂量是口服分2剂与食物口服给予。有肾受损患者(CrCl ≤ 50 mL/min)需减低利巴韦林剂量；参阅利巴韦林处方资料。

SOVALDI 与利巴韦林联用共 24 周对 CHC 有基因 1 型感染患者是接受基于干扰素方案不合格可被考虑为一种治疗选择[见特殊人群中使用(8.8)和临床研究(14.4)]。应通过对个体患者潜在获益和风险的评估指导治疗决策。

有肝细胞癌等待肝移植患者

建议 SOVALDI 与利巴韦林联用至 48 周或直至肝移植的时间，先发生为准，以预防移植后 HCV 再次感染[见特殊人群中使用(8.9)]。

### 2.2 剂量调整

建议不减低 SOVALDI 剂量。

基因 1 和 4 型：

如果某个患者有严重不良反应潜在地与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和/或利巴韦林相

关，聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和/或利巴韦林剂量应被减低或终止。为关于如何减低和/或终止聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和/或利巴韦林剂量另外信息参阅聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林处方资料。

基因 2 和 3 型：

如果某患者有严重不良反应潜在地与利巴韦林相关，应修改或终止利巴韦林剂量，如适当，直至不良反应消退或严重程度减低。表 2 提供根据患者的血红蛋白浓度和心脏状态对剂量修改和终止指导原则。

表 2 与 SOVALDI 共同给药利巴韦林剂量修饰指导原则

实验室值	减低利巴韦林剂量至 600 mg/day <sup>a</sup> 如：	终止利巴韦林如： <sup>b</sup>
无心脏病患者血红蛋白	<10 g/dL	<8.5 g/dL
稳定心脏病患者中血红蛋白	任何 4 周期时血红蛋白减低 $\geq 2$ g/dL	尽管减少剂量 4 周 <12 g/dL

<sup>a</sup>利巴韦林每天剂量分 2 剂与食物口服给予。

<sup>b</sup>一旦利巴韦林曾不给予于或实验室异常或临床表现，可能意向重新开始利巴韦林在 600 mg 每天和进一步增加剂量至 800 mg 每天。但是，建议利巴韦林不增加至原先赋予剂量 (1000 mg 至 1200 mg 每天)。

### 2.3 给药的终止

如与 SOVALDI 的用其他药物持久终止，SOVALDI 也应被终止。

### 2.4 严重肾受损和肾病终末期

对有严重肾受损患者(估计肾小球滤过率(eGFR) <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)或有肾病终末期(ESRD)由于 sofosbuvir 主要代谢物的高暴露(至 20-倍)不能给予剂量建议。

## 3 剂型和规格

可得到 SOVALDI 黄色，胶囊形，薄膜包衣片一侧凹陷有“GSI”和另一侧“7977”。各片含 400 mg sofosbuvir。

## 4 禁忌证

当 SOVALDI 是与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林联用，应用至这些药物的禁忌证也应用至联合治疗。对其禁忌证清单参阅聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和

利巴韦林处方资料。

妊娠或可能成为妊娠妇女和男性其女性伴侣是妊娠禁忌 SOVALDI 与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林联合治疗因为伴随用利巴韦林出生缺陷和胎儿死亡[见警告和注意事项(5.1)和特殊人群中使用(8.1)]。

## 5 警告和注意事项

### 5.1 妊娠：使用利巴韦林或聚乙二醇干扰素 A /利巴韦林

利巴韦林可能致出生缺陷和/或被暴露胎儿死亡和动物研究曾显示 t 干扰素有流产效应[见禁忌证(4)]。在妇女患者和男性患者的女性伴侣必须极小心避免妊娠。利巴韦林治疗不应开始除非开始治疗前立即已得到阴性妊娠测试报告。当 SOVALDI 是与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林联用，有生育能力妇女和其男性伴侣在治疗期间和已结束后至少 6 个月必须使用两种形式有效避孕。在这个时间必须每月进行常规妊娠测试。没有妇女服用 SOVALDI 全身激素避孕药有效性的数据，因此，治疗用 SOVALDI 和同时利巴韦林期间应使用两种非激素避孕方法[见禁忌证(4)和特殊人群中使用(8.1)]。还参阅对利巴韦林处方资料。

### 5.2 与强 P-gp 诱导剂使用

药物是在小肠中强 P-gp 诱导剂(如，利福平，圣约翰草)可能显著减低 sofosbuvir 血浆浓度和可能导致减低 SOVALDI 治疗作用。利福平和圣约翰草不应与 SOVALDI 使用[见药物相互作用(7.2)]。

## 6 不良反应

### 6.1 来自临床试验经验不良反应

SOVALDI 应与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林给药。伴随其使用不



不良反应的描述参阅聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林处方资料。

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

SOVALDI 的安全性评估是根据 3 期临床试验合并数据(对照和非对照两方面)包括 650 例受试者接受 SOVALDI + 利巴韦林(RBV)联合治疗共 12 周，98 例受试者接受 SOVALDI + 利巴韦林联合治疗共 16 周，250 例受试者接受 SOVALDI + 利巴韦林联合治疗共 24 周，327 例受试者接受 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素(Peg-IFN)  $\alpha$  + 利巴韦林联合治疗共 12 周，243 例受试者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林共 24 周和 71 例受试者接受安慰剂(PBO)共 12 周。

对受试者接受安慰剂由于不良事件永久终止治疗受试者的比例为 4%，对受试者接受 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周为 1%，对受试者接受 SOVALDI + 利巴韦林共 24 周为 <1%，对受试者接受聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林共 24 周为 11%和对受试者接受 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林共 12 周为 2%。

表 3 中提供在临床试验中观察到在  $\geq 15\%$  受试者治疗-出现不良事件。并列表是为了简化展示；直接跨越试验比较不应是由于不同试验设计造成。

对 SOVALDI + 利巴韦林联合治疗最常见不良事件( $\geq 20\%$ )是疲乏和头痛。

对 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林联合治疗最常见不良事件( $\geq 20\%$ )是疲乏，头痛，恶心，失眠和贫血。

表 3 在任何治疗臂组报道(所有级别)≥ 15%受试者的治疗-出现不良事件

	无干扰素方案			含干扰素-方案	
	安慰剂 12周	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12周	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24周	Peg-IFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup> 24周	SOVALDI + Peg-IFN $\alpha$ + RBV <sup>b</sup> 12周
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
疲乏	24%	38%	30%	55%	59%
头痛	20%	24%	30%	44%	36%
恶心	18%	22%	13%	29%	34%
失眠	4%	15%	16%	29%	25%
瘙痒	8%	11%	27%	17%	17%
贫血	0%	10%	6%	12%	21%
虚弱	3%	6%	21%	3%	5%
皮疹	8%	8%	9%	18%	18%
食欲减退	10%	6%	6%	18%	18%
畏寒	1%	2%	2%	18%	17%
流感样疾病	3%	3%	6%	18%	16%
发热	0%	4%	4%	14%	18%
腹泻	6%	9%	12%	17%	12%
中性粒细胞减少	0%	<1%	<1%	12%	17%
肌肉痛	0%	6%	9%	16%	14%
易怒	1%	10%	10%	16%	13%

<sup>a</sup>. 受试者接受基于体重利巴韦林(1000 mg每天如体重< 75 kg或1200 mg每天如体重≥ 75 kg).

<sup>b</sup>. 受试者接受800 mg利巴韦林每天不管体重。

表 3 除了贫血和中性粒细胞减少，在含 SOVALDI-方案展示事件的大多数发生严重程度 1 级。

在临床试验中报道的较不常见不良反应(<1%): 在任何一项试验在一个联合方案接受 SOVALDI 受试者<1%发生以下 ADRs。这些事件曾被包括因为其严重性或接受潜在因果相互关系评估。

血液学效应: 全血细胞减少(特别是在同时接受聚乙二醇化干扰素受试者)。

精神疾病: 严重抑郁(特别是在预先存在精神疾病史受试者中), 包括自杀意念和自杀。

实验室异常:

在表 4 中描述在选定的血液学参数中变化。并列表是为了简化展示; 跨越试验直接比较不应由于不同试验设计所致。



表4 报道选定的血液学参数受试者百分率

血液学参数	无干扰素方案			含干扰素方案	
	安慰剂 12周	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 12周	SOVALDI + RBV <sup>a</sup> 24周	Peg-IFN + RBV <sup>b</sup> 24周	SOVALDI + Peg-IFN + RBV <sup>a</sup> 12周
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
血红蛋白(g/dL)					
< 10	0	8%	6%	14%	23%
< 8.5	0	1%	<1%	2%	2%
嗜中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )					
$\geq 0.5$ - < 0.75	1%	<1%	0	12%	15%
< 0.5	0	<1%	0	2%	5%
血小板 ( $\times 10^9/L$ )					
$\geq 25$ - < 50	3%	<1%	1%	7%	<1%
< 25	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> 受试者接受基于体重利巴韦林(1000 mg每天如体重< 75 kg或1200 mg每天如体重 $\geq$  75 kg)。

<sup>b</sup> 受试者接受800 mg利巴韦林每天不管体重。

### 胆红素升高

观察到在 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 12 周组没有受试者总胆红素升高超过  $2.5 \times ULN$  而在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 24 周, SOVALDI + 利巴韦林 12 周和 SOVALDI + 利巴韦林 24 周组受试者, 分别为 1%, 3%和 3%. during the first 1 to 2 weeks of 治疗的第 1 至 2 周胆红素水平达峰值和随后减低和治疗后第 4 周返回至基线水平。这些胆红素升高不伴随转氨酶升高。

### 肌酸激酶升高

在 FISSION 和 NEUTRINO 试验中评估肌酸激酶。在聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 24 周, SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 12 周和 SOVALDI + 利巴韦林 12 周组, 分别观察到<1%, 1%和 2%受试者有孤立的, 无症状肌酸激酶升高大于或等于  $10 \times ULN$ 。

### 脂肪酶升高

在 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 12 周, SOVALDI + 利巴韦林 12 周, SOVALDI + 利巴韦林 24 周和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林 24 周组, 分别观察到<1%, 2%, 2%, 和 2%受试者大于  $3 \times ULN$  孤立的, 无症状脂肪

酶升高。

## 7 药物相互作用

### 7.1 对药物潜在的相互作用

口服 SOVALDI 后，sofosbuvir 被迅速地转化为主要循环代谢物 GS-331007 占大于 90% 药物相关物质全身暴露，而母体 sofosbuvir 占药物相关物质约 4% [见临床药理学(12.3)]。在临床药理学研究，sofosbuvir 和 GS-331007 两种都为药代动力学分析目的被检测。

Sofosbuvir 是药物转运蛋白 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物而 GS-331007 不是。药物是小肠中强 P-gp 诱导剂 (如，利福平或圣约翰草) 可能减低 sofosbuvir 血浆浓度导致减低 SOVALDI 治疗作用和因此不应与 SOVALDI 使用 [见警告和注意事项(5.2)]。SOVALDI 与抑制 P-gp 和/或 BCRP 药物的共同给药可能增加 sofosbuvir 的血浆浓度而 GS-331007 血浆浓度无增加；因此，SOVALDI 可能被与 P-gp 和/或 BCRP 抑制剂共同给药。Sofosbuvir 和 GS-331007 不是 P-gp 和 BCRP 的抑制剂和因此预计不增加这些转运蛋白底物药物的暴露。

Sofosbuvir 细胞内代谢性激活通路一般地通过低亲和高容量水解酶和核苷酸磷酸化通路很可能不受同时药物影响 [见临床药理学(12.3)]。

### 7.2 潜在地显著药物相互作用

表 5 中总结了对 SOVALDI 与潜在同时药物药物相互作用信息。被描述药物相互作用是根据可能与 SOVALDI 发生潜在地药物相互作用。这个表不是全包括 [见警告和注意事项(5.2)和临床药理学(12.3)]。

表 5 潜在地显著药物相互作用：根据药物相互作用研究或预测的相互作用可能建议用改变剂量或方案

同时药物类别：药名	对浓度的影响 <sup>b</sup>	临床评论
抗惊厥药： 卡马西平 carbamazepine 苯妥英钠 苯妥英钠 苯巴比妥 phenobarbital 奥卡西平 oxcarbazepine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI 与 卡马西平，苯妥英钠，苯巴比妥或奥卡西平的共同给药预计减低 sofosbuvir 的浓度，导致减低 SOVALDI 的治疗作用。建议不共同给药。
抗分枝杆菌： 利福布丁 rifabutin 利福平 利福喷丁 rifapentine	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI 与 利福布丁或利福喷丁的共同给药预计减低 sofosbuvir 的浓度，导致减低 SOVALDI 治疗作用。建议不共同给药。 SOVALDI 不应与利福平使用，一种强肠道 P-gp 诱导剂 [见警告和注意事项(5.2)]。
草药补充剂： 圣约翰草 ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI 不应与圣约翰草，一种强肠道 P-gp 诱导剂 [见警告和注意事项(5.2)]。
HIV 蛋白酶抑制剂： 替拉那韦/利托那韦 tipranavir/ritonavir	↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	SOVALDI 与替拉那韦/利托那韦的共同给药预计减低 sofosbuvir 浓度，导致减低 SOVALDI 治疗作用。不建议共同给药。

### 7.3 与 SOVALDI 无临床上显著相互作用药物

除了包括在表 5 药物外，在临床试验中评价了 SOVALDI 和以下药物间相互作用和对任一药物无需调整剂量[见临床药理学(12.3)]：环孢霉素，达芦那韦/利托那韦，依非韦伦，恩曲他滨，美沙酮，拉替拉韦，利匹韦林，他克莫司，或富马酸替诺福韦酯。

## 8 特殊人群中使用

### 8.1 妊娠

妊娠类别 X：使用利巴韦林或聚乙二醇干扰素 A /利巴韦林

女性患者和男性患者的女性伴侣当服用这个组合时必须极度小心避免妊娠。

育龄妇女及其男性伴侣不应接受利巴韦林除非他们用利巴韦林治疗期间和治疗结束后共 6 个月使用两种型式有效避孕。在服用 SOVALDI 妇女中没有全身激素避孕有效性的数据。因此，用 SOVALDI 和同时利巴韦林治疗期间应使用两种有效非激素避孕方法[见警告和注意事项(5.1)]。

妊娠期间暴露情况中，一种利巴韦林妊娠注册已被确定在女性患者和男性患者的女性伴侣治疗期间和治疗停止后共 6 个月监视暴露于利巴韦林母体-胎

儿妊娠结局。鼓励卫生保健提供者和患者报告这类病例通过电话利巴韦林妊娠电话 1-800-593-2214。对是 HCV/HIV-1 共-感染患者和同时服用抗逆转录病毒药物，还可得到抗逆转录病毒妊娠注册电话 1-800-258-4263。

#### 动物数据

在所有动物种属暴露于利巴韦林曾证实显著致畸胎作用和/或杀胚胎作用；和因此妊娠妇女利巴韦林和妊娠妇女男性伴侣禁忌[见禁忌证(4)，警告和注意事项(5.1)和利巴韦林包装插件]。在动物中干扰素有流产效应和应被假设在人中有流产潜能[见聚乙二醇干扰素  $\alpha$  包装插件]。

#### 妊娠类别 B：SOVALDI

在妊娠妇女中没有用 SOVALDI 适当和对照良好研究。

#### 动物数据

在大鼠和兔中在最高测试剂量未观察到对胎儿发育影响。在大鼠和兔中，AUC 暴露至主要循环代谢物 GS-331007 随妊娠过程增加分别从人在推荐临床剂量暴露约 5-至 10-倍和 12-至 28-倍。

#### 8.3 哺乳母亲

不知道 SOVALDI 及其代谢物是否存在在人乳汁。哺乳大鼠的乳汁中主要循环代谢物 GS-331007 是观察到主要组分，对哺乳幼畜无影响。因为哺乳婴儿来自药物不良反应潜能，必须做出决策是否终止哺乳或终止用含利巴韦林方案治疗，考虑治疗对母亲重要性。还见利巴韦林处方资料。

#### 8.4 儿童使用

尚未在儿童中确定 SOVALDI 的安全性和有效性。

#### 8.5 老年人使用

SOVALDI 被给予 90 例 65 岁和以上受试者。跨越治疗组超过 65 岁受试者观察到的反应率与较年轻受试者相似。老年患者有理由无需调整 SOVALDI 剂量 [见临床药理学(12.3)]。

## 8.6 肾受损

对有轻度或中度肾受损患者无需调整 SOVALDI 的剂量。在有严重肾受损 (eGFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 或肾病终末期 (ESRD) 需要血液透析患者中尚未确定 SOVALDI 的安全性和疗效。对有严重肾受损或 ESRD 患者不能给出剂量建议 [见剂量和给药方法(2.4)和临床药理学(12.3)]。对 CrCl <50 mL/min 患者还参阅利巴韦林和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  处方资料。

## 8.7 肝受损

对有轻度，中度或严重肝受损 (Child-Pugh 类别 A, B 或 C) 患者无需调整 SOVALDI 的剂量。在有失代偿肝硬变患者中尚未确定 SOVALDI 的安全性和疗效 [见临床药理学(12.3)]。对肝失代偿中禁忌证见聚乙二醇干扰素  $\alpha$  处方资料。

## 8.8 有 HCV/HIV-1 共-感染患者

在 223 例 HCV/HIV-1 共-感染受试者评估 SOVALDI 的安全性和疗效 [见临床研究(14.4)]。对在 HCV/HIV-1 共-感染患者中的给药建议见剂量和给药方法 (2.1)。在 HCV/HIV-1 共-感染受试者中的安全性图形与在 HCV 单-感染受试者中观察到相似。在 30/32(94%) 接受阿扎那韦 [atazanavir] 作为抗逆转录病毒方案部分受试者中观察到总胆红素升高 (3 或 4 级)。没有受试者有同时转氨酶增高。没有用阿扎那韦受试者中，在 2 例 (1.5%) 受试者观察到 3 或 4 级升高的总胆红素，与在 3 期试验接受 SOVALDI + 利巴韦林 HCV 单-感染受试者观



察到的发生率相似[见不良反应 (6.1)]。

### 8.9 有肝细胞癌等待肝移植患者

在一项有肝细胞癌 HCV-感染受试者进行肝移植前开放临床试验评价在移植前给予 SOVALDI 的安全性和疗效和利巴韦林预防移植后 HCV 重新感染中研究 SOVALDI。试验的主要终点是移植后病毒学反应(pTVR)被定义为在移植后 12 周时 HCV RNA < 低于定量低限(LLOQ)。HCV-感染受试者，不管基因型，有肝细胞癌(HCC)符合 MILAN 标准(被定义为有单个肝细胞癌患者中存在一个肿瘤直径 5 cm 或以下和有多个肿瘤患者中没有多于三个肿瘤结节，各直径 3cm 或以下和无癌症的肝外表现或肿瘤侵犯血管的证据)接受 400 mg SOVALDI 和基于体重 1000-1200 mg 利巴韦林每天共 24-48 周或直至肝移植时，以先发生为准。对 61 例接受 SOVALDI 和利巴韦林受试者进行一项中期分析；45 例受试者有 HCV 基因 1 型；44 例受试者有基线肝脏 Child-Pugh-Turcotte[CPT]评分低于 7 和所有受试者有一个基线未校正 MELD 评分  $\leq 14$ 。在这些 61 例受试者中，用 SOVALDI 和利巴韦林治疗 48 周后 41 例受试者进行肝移植；在移植时 37 例有 HCV RNA < LLOQ。在这 37 例受试者中，在这 36 例已达到移植后时间点 12 周可评价的受试者，移植后病毒学反应(pTVR)率是 64%(23/36)。在肝移植前 HCV-感染受试者 SOVALDI 和利巴韦林的安全性图形与在 3 期临床试验中用 SOVALDI 和利巴韦林治疗受试者观察到有可比性。

### 8.10 肝移植后患者

尚未确定在肝移植后患者中 SOVALDI 的安全性和疗效。

### 8.11 有 HCV 基因 5 或 6 型感染 CHC 患者



对有 HCV 基因 5 或 6 型感染受试者可得到数据不充分不能对给药建议。

## 10 药物过量

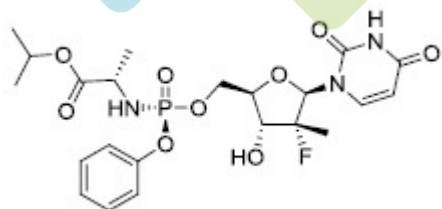
Sofosbuvir 的最高记录剂量是单纯超治疗剂量 sofosbuvir 1200 mg 给予 59 例健康受试者，在该试验中，在这个剂量水平未观察到不良反应，而不良事件频数和严重程度与安慰剂和 sofosbuvir 400 mg 治疗组相似。不知道更高剂量的效应。

对用 SOVALDI 过量不能得到专门的抗毒药。如发生过量必须监视患者对毒性的证据。用 SOVALDI 过量的治疗由一般支持措施组成包括监视生命征象以及患者临床状态的观察。一个 4 小时血液透析阶段去除给药剂量的 18%。

## 11 一般描述

SOVALDI 是 sofosbuvir 的商品名，一种 HCV NS5B 聚合酶的核苷酸类似物抑制剂。

对 sofosbuvir 的 IUPAC 名为 (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate，分子式 C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P 和分子量 529.45。有以下结构式：



Sofosbuvir 是一种白色至灰白色结晶固体，在 37° C 跨越 pH 范围 2-7.7 溶解度为  $\geq 2$  mg/mL 和微溶于水。

SOVALDI 片是为口服给药。每片含 400 mg 的 sofosbuvir。片包括以下无活性成分：胶体二氧化硅，羧甲基纤维素钠，硬脂酸镁，甘露醇，和微晶纤维素。片是薄膜包衣有包衣材料含以下无活性成分：聚乙二醇，聚乙烯醇，滑石，二氧化钛，和氧化铁黄，。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

Sofosbuvir 是一种对丙型肝炎病毒直接作用抗病毒药[见微生物学(12.4)]。

### 12.2 药效动力学

#### 对心电图的影响

在 59 例健康受试者一项随机化，单剂量，安慰剂-，和阳性对照(莫西沙星 [moxifloxacin]400 mg)四阶段交叉彻底 QT 试验评价 sofosbuvir 400 和 1200 mg 对 QTc 间期的影响。在剂量三倍于最大推荐剂量，SOVALDI 不延长 QTc 至任何临床相关程度。

### 12.3 药代动力学

#### 吸收

在健康成年受试者和在有慢性丙型肝炎受试者曾评价 sofosbuvir 和主要循环代谢物 GS-331007 的药代动力学性质。SOVALDI 的口服给药后，sofosbuvir 被吸收在给药后~0.5-2 小时观察到血浆峰浓度，不管剂量水平。给药后 2 至 4 小时观察到 GS-331007 血浆峰浓度。根据有基因 1 至 6 型 HCV 感染受试者利巴韦林(有或无聚乙二醇化干扰素)共同给药群体药代动力学分析，稳态 sofosbuvir (N=838)和 GS- 331007(N=1695) AUC<sub>0-24</sub> 几何均数分别为 828 ng•hr/mL 和 6790 ng•hr/mL。相对于健康受试者，在 HCV-感染受试者中单

独给予 sofosbuvir(N = 272)，sofosbuvir AUC<sub>0-24</sub> 分别为较高 39% 而 GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> 分别较低 39%。跨越 200 mg 至 1200 mg 的剂量范围 Sofosbuvir 和 GS-331007 的 AUCs 是接近剂量正比例。

### 食物的影响

相对于空腹条件，单剂量 SOVALDI 与一个标准高脂肪餐给予没有大幅影响 sofosbuvir C<sub>max</sub> 或 AUC<sub>0-inf</sub>。存在高脂肪餐 GS-331007 的暴露没有改变。因此，SOVALDI 可不考虑食物给予。

### 分布

Sofosbuvir 是约 61-65% 结合至人血浆蛋白和药物浓度跨越范围 1 μg/mL 至 20 μg/mL 结合与药物浓度无关。在人血浆中 GS-331007 的蛋白结合很小。健康受试者给予单剂量 400 mg 的<sup>14</sup>C]-sofosbuvir，血液与血浆 <sup>14</sup>C-放射性比值约为 0.7。

### 代谢

Sofosbuvir 在肝脏中被广泛地代谢形成药理学活性核苷酸类似物三磷酸 GS-461203。代谢激活通路涉及羧基酯部分被人组织蛋白酶(cathepsin A, CatA)或羧酸酯酶 1(CES1)的催化连续水解和磷酸酯被组氨酸三联体核苷酸结合蛋白 1(HINT1)裂解接着被嘧啶核苷酸的生物合成通路磷酸化。去磷酸化导致核苷代谢物 GS-331007 的形成，不能有效地重新磷酸化和缺乏体外抗-HCV 活性。

在单次 400 mg 口服剂量<sup>14</sup>C]-sofosbuvir 后，sofosbuvir 和 GS-331007 分别约占药物相关物质(sofosbuvir 及其代谢物的 AUC 校正分子量和)全身暴露的 4%和>90%。

## 消除

单次 400 mg 口服给予<sup>[14C]</sup>-sofosbuvir，平均总回收剂量是大于 92%，在尿，粪，和呼气中分别回收约 80%，14%，和 2.5%。在尿中回收 sofosbuvir 剂量的大多数是 GS-331007(78%)而 3.5%回收为 sofosbuvir。这些数据表明对 GS-331007 肾清除是主要消除途径。Sofosbuvir 和 GS-331007 的中位末端半衰期分别是 0.4 和 27 小时。

## 特殊人群

### 种族

在 HCV-感染受试者群体药代动力学分析表明种族对 sofosbuvir 和 GS-331007 的暴露无临床相关影响。

### 性别

对 sofosbuvir 和 GS-331007 未观察到男性和妇女间临床相关药代动力学差别。

### 儿童患者

尚未确定在儿童患者中 sofosbuvir 的药代动力学[见特殊人群中使用(8.4)]。

### 老年患者

在 HCV-感染受试者群体药代动力学分析显示在分析的年龄范围内(19 至 75 岁)，年龄对 sofosbuvir 和 GS-331007 的暴露没有临床上相关影响[见特殊人群中使用(8.5)]。

### 有肾受损患者

在 HCV 阴性受试者有轻度( $eGFR \geq 50$  和  $< 80$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，中度( $eGFR \geq 30$  和  $< 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，严重肾受损( $eGFR < 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>)和有

肾病终末期(ESRD)需要血液透析受试者在单次 400 mg 剂量 sofosbuvir 后研究 sofosbuvir 的药代动力学。相对于有正常肾功能受试者(eGFR >80 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), 在轻度, 中度和严重肾受损受试者, sofosbuvir AUC<sub>0-inf</sub> 分别为较高 61%, 107%和 171%; 而 GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> 分别为较高 55%, 88%和 451%。在有终末肾病 ESRD 受试者, 相对于有正常肾功能受试者, sofosbuvir 和 GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> 分别为较高 28%和 1280%当 sofosbuvir 是透析前 1 小时给予与当透析后 1 小时给予比较较高 60%和 2070%。一个 4 小时期间血液透析去除约给药剂量的 18%。对有轻度或中度肾受损患者无需剂量调整。尚未在有严重肾受损或 ESRD 患者中确定 SOVALDI 的安全性和疗效。对有严重肾受损或 ESRD 患者不能给予剂量的建议[见剂量和给药方法(2.4)和特殊人群中使用(8.6)]。

#### 有肝受损患者

有中度和严重肝受损在 HCV-感染受试者(Child-Pugh 类别 B 和 C) 给予 400 mg sofosbuvir 7-天后研究 sofosbuvir 的药代动力学。相对于有正常肝功能受试者, 中度和严重肝受损 sofosbuvir AUC<sub>0-24</sub> 分别为较高 126%和 143%, 而 GS-331007 AUC<sub>0-24</sub> 分别较高 18%和 9%。在 HCV-感染受试者中群体药代动力学分析表明肝硬变对 sofosbuvir 和 GS-331007 的暴露无临床上相关影响。建议对有轻度, 中度和严重肝受损患者无需调整 SOVALDI 剂量[见特殊人群中使用(8.7)]。

#### 药物相互作用的评估

在表 6 中显示共同给药药物对 sofosbuvir 和 GS-331007 暴露的影响。表 7 显示 sofosbuvir 对共同给药药物暴露的影响[见药物相互作用(7.3)]。

表 6 药物相互作用：存在共同给药药物时对 Sofosbuvir 及其主要循环代谢物 GS-331007 药代动力学参数变化<sup>a</sup>

共同给药药物	共同给药药物剂量 (mg)	Sofosbuvir 剂量 (mg)	N	有/无共同给药药物时 Sofosbuvir 和 GS-331007 PK 的平均比值 (90% CI) 无影响=1.00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
环孢霉素 [Cyclosporine]	600 单剂量	400 单剂量	19	2.54(1.87, 3.45)	4.53(3.26, 6.30)	NA
Darunavir (用利托那韦递送)	800/100 每天 1 次	400 单剂量	18	sofosbuvir	1.45 (1.19, 1.92)	1.34 (1.12, 1.59)
				GS-331007	0.97 (0.90, 1.05)	1.24 (1.18, 1.30)
依非韦伦 [Efavirenz] <sup>b</sup> 恩曲他滨 <sup>c</sup> 富马酸替诺福韦酯 <sup>d</sup>	600 每天 1 次 200 每天 1 次 300 每天 1 次	400 单剂量	16	sofosbuvir	0.81 (0.69, 1.10)	0.94 (0.76, 1.16)
				GS-331007	0.77 (0.70, 0.84)	0.84 (0.76, 0.92)
美沙酮 [Methadone]	30 至 130 每天 1 次	400 每天 1 次	14	sofosbuvir	0.95(0.68, 1.33)	1.30(1.00, 1.69)
				GS-331007	0.73(0.65, 0.83)	1.04(0.89, 1.22)
利匹韦林 [Rilpivirine]	25 每天 1 次	400 单剂量	17	sofosbuvir	1.21 (0.99, 1.62)	1.09 (0.94, 1.27)
				GS-331007	1.06 (0.99, 1.14)	1.01 (0.97, 1.04)
他克莫司 [Tacrolimus]	5 单剂量	400 单剂量	16	sofosbuvir	0.97(0.65, 1.43)	1.13(0.81, 1.57)
				GS-331007	0.97 (0.83, 1.14)	1.00(0.87, 1.13)

NA = 不能得到/不适用

<sup>a</sup> 在健康志愿者中进行所有相互作用研究。

<sup>b</sup> 根据历史对照比较

<sup>c</sup> 给予商品名 ATRIPLA(为 Emtricitabine/tenofovir/efavirenz 复方)

用拉替拉韦未观察到对 sofosbuvir and GS-331007 药代动力学参数的影响。

表 7 药物相互作用：在存在 Sofosbuvir 时对共同给药药物的药代动力学参数变化<sup>a</sup>

共同给药药物	共同给药药物剂量 (mg)	Sofosbuvir 剂量 (mg)	N	有/无共同给药共同给药药物 PK 均数比值 (90% CI), 无影响=1.00		
				C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
富马酸替诺福韦酯	300 每天 1 次	400 单剂量	16	1.25 (1.08, 1.45)	0.98 (0.91, 1.05)	0.99 (0.91, 1.07)
雷特格韦 [Raltegravir]	400 每天 1 次	400 单剂量	19	0.57 (0.44, 0.75)	0.73 (0.59, 0.91)	0.95 (0.81, 1.12)
他克莫司 [Tacrolimus]	5 单剂量	400 单剂量	16	0.73 (0.59, 0.90)	1.09 (0.84, 1.40)	NA

NA = 不能得到/不适用

<sup>a</sup> 在健康志愿者中进行所有相互作用研究

<sup>b</sup> 给予商品名 ATRIPLA(为 Emtricitabine/tenofovir/efavirenz 复方)

用 sofosbuvir 与以下药物共同给药后观察对药代动力学参数的影响：环孢霉素 [cyclosporine]，达芦那韦/利托那韦 [darunavir/ritonavir]，依非韦伦 [efavirenz]，恩曲他滨 [emtricitabine]，美沙酮 [methadone] 或利匹韦林 [rilpivirine]。

## 12.4 微生物学

### 作用机制

Sofosbuvir 是一种病毒复制所必需的 HCV NS5B RNA-依赖 RNA 聚合酶的抑制剂。Sofosbuvir 是一种核苷酸前药在细胞内进行代谢形成药理学活性尿嘧啶类似物三磷酸(GS-461203)，通过 NS5B 聚合酶可掺入至 HCV RNA 和作用如同链终止物。在一个生化分析中，GS-461203 抑制来自 HCV 基因 1b, 2a, 3a 和 4a 型重组 NS5B 的聚合酶活性，有 IC50 值范围从 0.7 至 2.6 μM。

GS-461203 不是人类 DNA 和 RNA 聚合酶的抑制剂也不是线粒体 RNA 聚合酶的抑制剂。



## 抗病毒活性

在 HCV 复制子分析, sofosbuvir 的 EC50 值对全长复制子来自基因 1a, 1b, 2a, 3a 和 4a 型, 和嵌合 1b 复制子编码 NS5B 来自基因 2b, 5a 或 6a 型范围从 0.014 至 0.11  $\mu\text{M}$ 。对嵌合复制子编码 NS5B 序列来自临床分离株 sofosbuvir 的中位 EC50 值为 0.062  $\mu\text{M}$  对基因 1a 型(范围 0.029-0.128  $\mu\text{M}$ ; N=67), 0.102  $\mu\text{M}$  对基因 1b 型(范围 0.045-0.170  $\mu\text{M}$ ; N=29), 0.029  $\mu\text{M}$  对基因 2 型(范围 0.014-0.081  $\mu\text{M}$ ; N=15)和 0.081  $\mu\text{M}$  对基因 3a 型(范围 0.024-0.181  $\mu\text{M}$ ; N=106)。在感染性病毒分析中, 对基因 1a 和 2a 型 sofosbuvir 的 EC50 值分别为 0.03 和 0.02  $\mu\text{M}$ 。存在 40% 人血清对 sofosbuvir 的抗-HCV 活性没有影响。在复制子细胞中 Sofosbuvir 与干扰素  $\alpha$  或利巴韦林联用的评价显示在减低 HCV RNA 水平无拮抗作用。

## 耐药性

### 在细胞培养中

在细胞培养中对多个基因型包括 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a 和 6a 曾被选择对 sofosbuvir 敏感性减低的 HCV 复制子, 对 sofosbuvir 敏感性减低伴随在被检查所有复制子基因型主要 NS5B 替代 S282T, 在基因 2a, 5 和 6 型复制子中与 S282T 替代同时发生一个 M289L 替代。在 8 个基因型的复制子中 S282T 取代的位点指向突变发生赋予 2-至 18-倍对 sofosbuvir 减低敏感性和与相对野生型比较减低复制病毒能力 89%至 99%。在生化分析中, 来自基因型 1b, 2a, 3a 和 4a 重组 NS5B 聚合酶表达 S282T 取代显示与相应野生型比较减低对 GS-461203 敏感性。

### 在临床试验中

在一项 3 期试验 982 例接受 SOVALDI 受试者的合并分析，224 例受试者有基线后 NS5B 基因型数据来自下一代核苷酸测序(分析截断 1%)。

跨越 3 期试验来自 GT3a-感染受试者在基线后样品检测治疗-出现取代 L159F(n= 6)和 V321A(n= 5)。有 L159F 或 V321A 取代受试者分离株对 sofosbuvir 的表型敏感性未见可检测到的移动。在基线或来自 3 期试验失败分离株未检测到 sofosbuvir-伴随耐药性取代 S282T。但是，在 2 期试验 P7977-0523 [ELECTRON]sofosbuvir 单药治疗 12 周后一例基因 2b 型治疗后第 4 周复发的受试者检测到一个 S282T 取代。来自这个受试者的分离株显示对 sofosbuvir 灵敏性减低均数 13.5-倍。对这个受试者，治疗后第 12 周用有分析截断 1%下一代测序不再检测到 S282T 取代。

在有肝细胞癌等待肝移植受试者进行试验中其中受试者接受至 48 周 sofosbuvir 和利巴韦林，在多个有 GT1a 或 GT2b HCV 经历病毒学失败受试者(突破和复发)出现 L159F 取代。此外，在多个感染有 GT1b HCV 受试者，在基线时存在 L159F 和/或 C316N 取代是伴随移植后 sofosbuvir 突破和复发。此外，在一例感染有 GT1a HCV 受试者用-治疗有部分治疗反应通过下一代测序被检测到 S282R 和 L320F 取代。

不知道这些取代的临床意义。

### 交叉耐药性

HCV 复制子表达 sofosbuvir-伴耐药性取代 S282T 是对 NS5A 抑制剂和利巴韦林敏感。HCV 复制子表达利巴韦林-伴取代 T390I 和 F415Y 是对 sofosbuvir 敏感。Sofosbuvir 对 HCV 复制子有 NS3/4A 蛋白酶抑制剂，NS5B 非-核苷抑制剂和 NS5A 抑制剂耐药突变体有活性。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 癌发生，突变发生，生育能力受损

#### 癌发生和突变发生

使用利巴韦林和/或聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ：利巴韦林在几种体外和体内试验中显示有遗传毒性。利巴韦林在一项 6-月 p53+/-转基因小鼠研究或一项 2-年致癌性研究在大鼠中没有致癌性。见对利巴韦林处方资料。

正在小鼠和大鼠中进行 sofosbuvir 的致癌性研究。

在一组体外或体内试验，包括细菌致突变性，用人外周血淋巴细胞染色体畸变和体内小鼠微核试验 Sofosbuvir 没有致遗传毒性。

#### 生育能力受损

使用利巴韦林和/或聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ：在雄性动物生育能力研究，利巴韦林诱发可逆性睾丸毒性，而聚乙二醇干扰素  $\alpha$  可能损害雌性生育能力，为另外信息对利巴韦林和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  参阅处方资料。

当在大鼠中评价在最高测试剂量，对主要循环代谢物 GS-331007 AUC 暴露约为人推荐临床剂量暴露 8-倍时 Sofosbuvir 对胚胎 - 胎儿生存能力或对生育能力无影响。

### 13.2 动物毒理学和/或药理学

在大鼠中 GS-9851 后(含立体异构体混合物约 50% sofosbuvir)剂量 2000 mg/kg/day 直至 5 天后观察到心脏退行性变性和炎症。在这个剂量，对主要代谢物 GS-331007AUC 暴露高于人暴露在推荐临床剂量约 29-倍。在大鼠中 sofosbuvir 剂量至 500 mg/kg/day 共 6 个月在 GS-331007 AUC 暴露较高于推荐临床剂量人暴露约 9-倍后未观察到心脏退行性变性或炎症。在犬和小鼠，

sofosbuvir 剂量至 500 和 1000 mg/kg/day 最高测试剂量分别共 9 和 3 个月  
后未观察到心脏退行性变性和炎症。在这些剂量，GS-331007 AUC 暴露比在  
推荐临床剂量人暴露分别约较高 27-和 41-倍。

## 14 临床研究

### 14.1 临床试验的描述

在五项 3 期试验在共计 1724 例有基因型 1 至 6 慢性丙型肝炎(CHC)HCV 单-  
感染受试者和 1 项 3 期试验在 223 例有基因型 1, 2 或 3 CHCHCV/HIV-1 共-  
感染受试者中评价 SOVALDI 的安全性和疗效。在五项 HCV 单-感染受试者试  
验中，一项是在治疗过受试者有 CHC 基因型 1, 4, 5 或 6 与聚乙二醇干扰素  
 $\alpha$  2a 和利巴韦林联用中进行和其他四项有 CHC 基因 2 或 3 型受试者与利巴  
韦林联用，包括一项在未治疗过受试者，一项在干扰素不能耐受，不合格或  
不愿意受试者，一项在既往用基于干扰素方案治疗受试者，和一项在所有不  
管既往治疗史或采用干扰素能力受试者中进行试验。在 HCV/HIV-1 共-感染  
受试者与利巴韦林联用有 CHC 基因 1 型在未治疗过受试者和所有有 CHC 基  
因 2 或 3 型不管既往治疗史或采用干扰素能力的受试者中进行试验。在这些  
试验中受试者有代偿性肝脏疾病包括肝硬化。SOVALDI 被给予剂量 400 mg  
每天 1 次。利巴韦林 (RBV)剂量是基于体重[weight-based]在 1000-1200 mg  
每天分两剂给药当与 SOVALDI 联用，而 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  2a 剂量，如适  
用时，为 180 $\mu$ g 每周。在每个试验治疗时间固定和不是由受试者的 HCV RNA  
水平指导(无反应指导算法)。在临床试验期间用 COBAS TaqMan HCV 测试(版  
本 2.0)，为与高纯系统使用，测量血浆 HCV RNA 值。分析的定量低限(LLOQ)  
为 25 IU/mL。主要终点为持续病毒学反应(SVR)，被定义为在治疗结束后第

12 周时 HCV RNA 低于 LLOQ。

## 14.2 在有 CHC 基因 1 或 4 型受试者中临床试验

### 未治疗过成年 — NEUTRINO (研究 110)

NEUTRINO 是一项在有 HCV 基因 1, 4, 5 或 6 型感染未治疗过受试者中开放, 单臂试验评价用 SOVALDI 与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  2a 和利巴韦林联合治疗 12 周, 与预先指定的历史对照比较。

被治疗受试者(N=327)有中位年龄 54 岁(范围: 19 至 70); 64%受试者为男性; 79%为白人, 17%为黑人; 14%为西班牙或拉丁美洲裔; 平均体重指数为 29 kg/m<sup>2</sup>(范围: 18 至 56 kg/m<sup>2</sup>); 78%有基线 HCV RNA 大于 6 log<sub>10</sub> IU/mL; 17%有肝硬变; 89%有 HCV 基因 1 型; 9%有 HCV 基因 4 型和 2%有 HCV 基因 5 或 6 型。表 8 展示对 SOVALDI + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林治疗组的反应率。

表 8 在研究 NEUTRINO 中的反应率

	SOVALDI + Peg-IFN $\alpha$ + RBV 12周 N=327 <sup>a</sup>
总体 SVR	90% (295/327)
基因型 1 <sup>b</sup>	89% (261/292)
基因型 1a	92% (206/225)
基因型 1b	82% (54/66)
基因型 4	96% (27/28)
对无 SVR 受试者结局	
用-治疗病毒学失败	0/327
复发 <sup>c</sup>	9% (28/326)
其他 <sup>d</sup>	1% (4/327)

a. 包括 7 例受试者有基因 5 或 6 型感染。

b. 一例受试者有基因 1a/1b 型混合感染。

c. 对复发的分母是在其用-治疗末次评估时有 HCV RNA  $\leq$  LLOQ 受试者数。

d. 其他包括没有实现血清病毒治愈 SVR 和不符合病毒学失败标准(如, 失访)的受试者。

表 9 中展示选定亚组的发生率。

表 9 在 NEUTRINO 试验选定亚组的持续病毒学反应 SVR 率

	SOVALDI + Peg-IFN $\alpha$ + RBV 12周
肝硬化	
否	92% (252/273)
是	80% (43/54)
种族	
黑人	87% (47/54)
非黑人	91% (248/273)
多基线因子 基因型1, Metavir F3/F4纤维化, IL28B非-C/C, HCV RNA >800,000 IU/mL	71% (37/52)

在有基线 IL28B C/C 等位基因受试者中 SVR 率为 98%(93/95)和在有基线 IL28B 非-C/C 等位基因受试者中为 87% (202/232)。

在 NEUTRINO 中有多个基线因子传统上伴随对基于干扰素治疗反应较低受试者在既往聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗失败患者中估计的反应率将接近观察反应率(表 9)。在 NEUTRINO 试验中在基因 1 型受试者有 IL28B 非-C/C 等位基因, HCV RNA >800,000 IU/mL 和 Metavir F3/F4 纤维化持续病毒学反应 SVR 率为 71% (37/52)。

#### 14.3 在有基因型 2 或 3 CHC 受试者临床试验

未治疗过成年 — FISSION(研究 1231)

FISSION 是在有 HCV 基因 2 和 3 型未治疗过受试者的一项随机化, 开放, 阳性-对照试验评价用 SOVALDI 和利巴韦林治疗 12 周与 of 用聚乙二醇干扰素  $\alpha$  2a 和利巴韦林治疗 24 周比较。在 SOVALDI + 利巴韦林和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  2a + 利巴韦林臂组利巴韦林所用剂量分别为基于体重 1000-1200 mg 每天和 800 mg 每天不管体重。受试者被以 1:1 比例随机化和 stratified 按肝硬化分层(存在相比缺乏), HCV 基因型(2 相比 3)和基线 HCV RNA 水平(<6 log<sub>10</sub>IU/mL 相比  $\geq$ 6 log<sub>10</sub>IU/mL)。被纳入有 HCV 基因 2 或 3 型受试者比值约为 1:3。

被治疗受试者(N=499)有中位年龄 50 岁(范围: 19 至 77); 66%受试者为男性;



87%为白人，3%为黑人；14%为西班牙或拉丁美洲；均数体重指数为 28 kg/m<sup>2</sup>(范围：17 至 52 kg/m<sup>2</sup>)；57% 有基线 HCV RNA 水平大于 6 log<sub>10</sub> IU/mL；20%有肝硬化；72%有 HCV 基因 3 型。表 10 展示对 SOVALDI + 利巴韦林和聚乙二醇干扰素 α + 利巴韦林治疗组的反应率。

表 10 在研究 FISSION 中反应率

	SOVALDI + RBV 12 周 N=256 <sup>a</sup>	Peg-IFN α + RBV 24 周 N=243 <sup>a</sup>
总体 SVR	67% (171/256)	67% (162/243)
治疗差别 <sup>b</sup>	0.3% (95% CI: -7.5% 至 8.0%)	
基因 2 型	95% (69/73)	78% (52/67)
基因 3 型	56% (102/183)	63% (110/176)
对受试者无 SVR 结局		
用-治疗病毒学失败	<1% (1/256)	7% (18/243)
复发 <sup>c</sup>	30% (76/252)	21% (46/217)
基因 2 型	5% (4/73)	15% (9/62)
基因 3 型	40% (72/179)	24% (37/155)
其他 <sup>d</sup>	3% (8/256)	7% (17/243)

<sup>a</sup> 包括三例受试者有重组的基因 2/1 型 HCV 感染。

<sup>b</sup> 对预先指定分层因子调整。

<sup>c</sup> 对复发的分母是在用末次-治疗评估时有 HCV RNA <LLOQ 受试者数。

<sup>d</sup> 其他包括没有实现 SVR 和不符合病毒学失败标准的受试者(如, 失访)。

表 11 按基因型展示对在基线时有肝硬化受试者的反应率。

表 11 在研究 FISSION 中按肝硬化和基因型持续病毒学反应 SVR 率

	基因 2 型		基因 3 型	
	SOVALDI + RBV 12 周 N=73	Peg-IFN α + RBV 24 周 N=67	SOVALDI + RBV 12 周 N=183	Peg-IFN α + RBV 24 周 N=176
肝硬化				
否	97% (59/61)	81% (44/54)	61% (89/145)	71% (99/139)
是	83% (10/12)	62% (8/13)	34% (13/38)	30% (11/37)

干扰素不能耐受，不合格或不愿意成年 — POSITRON(研究 107)

POSITRON 是在干扰素不能耐受，不合格或不愿意受试者一项随机化，双盲，安慰剂-对照试验评价用 SOVALDI 和利巴韦林治疗 12 周(N=207)与安慰剂(N=71)比较。受试者以 3:1 比值被随机化和 stratified 按肝硬化(存在相比缺乏)分层。

被治疗受试者(N=278)有中位年龄 54 岁(范围：21 至 75)；54%受试者为男性；91%为白人，5%为黑人；11% 为西班牙或拉丁美洲；平均体重指数为 28 kg/m<sup>2</sup>(范围：18 至 53 kg/m<sup>2</sup>)；70% 有基线 HCV RNA 水平大于 6 log<sub>10</sub>

IU/mL；16%有肝硬变；49%有 HCV 基因 3 型。干扰素不能耐受，不合格，或不愿意受试者的比例分别为 9%，44%，和 47%。大多数受试者无既往 HCV 治疗(81%)，表 12 展示对 SOVALDI + 利巴韦林和安慰剂治疗组的反应率。

表 12 在研究 POSITRON 中反应率

	SOVALDI + RBV 12 周 N=207	安慰剂12周 N=71
总体 SVR	78% (161/207)	0/71
基因型 2	93% (101/109)	0/34
基因型 3	61% (60/98)	0/37
对无 SVR 受试者结局		
用-治疗病毒学失败	0/207	97% (69/71)
复发 <sup>a</sup>	20% (42/205)	0/0
基因型 2	5% (5/107)	0/0
基因型 3	38% (37/98)	0/0
其他 <sup>b</sup>	2% (4/207)	3% (2/71)

<sup>a</sup>对复发分母为在其末次用-治疗评估时有HCV RNA <LLOQ受试者数。

<sup>b</sup>其他包括不能实现 SVR 和不符合病毒学失败标准的受试者(如，失访)。

表 13 展示按基因型对肝硬变和干扰素分类亚组分析。

表13 在POSITRON试验中对选定亚组按基因型持续病毒学反应SVR率

	SOVALDI + RBV 12周	
	基因型2 N=109	基因型3 N=98
肝硬变		
否	92% (85/92)	68% (57/84)
是	94% (16/17)	21% (3/14)
干扰素分类		
不合格	88% (36/41)	70% (33/47)
不能耐受	100% (9/9)	50% (4/8)
不愿意	95% (56/59)	53% (23/43)

既往治疗过成年 — FUSION(研究 108)

FUSION 是一项在用既往基于干扰素治疗未实现 SVR 受试者(复发者和无反应者)中随机化，双盲试验评价用 SOVALDI 和利巴韦林 12 或 16 周治疗。受试者以 1:1 比值被随机化和按肝硬变(存在相比缺乏)和 HCV 基因型(2 相比 3)分层。

被治疗受试者(N=201)有中位年龄 56 岁(范围：24 至 70)；70%受试者为男性；87%为白人；3%为黑人；9%为西班牙或拉丁美洲；均数体重指数为 29 kg/m<sup>2</sup>(范围：19 至 44 kg/m<sup>2</sup>)；73% 有基线 HCV RNA 水平大于 6log<sub>10</sub> IU/mL；34%有肝硬变；63%有 HCV 基因 3 型；75%为既往复发者。表 14

展示对 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周和 16 周治疗组的反应率。

表 14 在研究 FUSION 中反应率

	SOVALDI + RBV 12 周 N=103 <sup>a</sup>	SOVALDI + RBV 16 周 N=98 <sup>a</sup>
总体 SVR	50% (51/103)	71% (70/98)
基因 2 型	82% (32/39)	89% (31/35)
基因 3 型	30% (19/64)	62% (39/63)
对无 SVR 受试者的结局		
用-治疗病毒学失败	0/103	0/98
复发 <sup>b</sup>	48% (49/103)	29% (28/98)
基因 2 型	18% (7/39)	11% (4/35)
基因 3 型	66% (42/64)	38% (24/63)
其他 <sup>c</sup>	3% (3/103)	0/98

<sup>a</sup> 包括 6 例受试者有重组 HCV 基因 2/1 型感染。

<sup>b</sup> 对复发分母是在其末次用-治疗评估时有 HCV RNA <LLOQ 受试者数。

<sup>c</sup> 其他包括没有实现 SVR 和不符合病毒学失败标准(如, 失访)受试者。

表 15 展示按基因型对肝硬变和对 HCV 治疗反应的亚组分析。

表 15 在研究 FUSION 中对选定亚组按基因型持续病毒学反应 SVR 率

	基因 2 型		基因 3 型	
	SOVALDI + RBV 12 周 N=39	SOVALDI + RBV 16 周 N=35	SOVALDI + RBV 12 周 N=64	SOVALDI + RBV 16 周 N=63
肝硬变				
否	90% (26/29)	92% (24/26)	37% (14/38)	63% (25/40)
是	60% (6/10)	78% (7/9)	19% (5/26)	61% (14/23)
对既往 HCV 治疗反应				
复发者/突破	86% (25/29)	89% (24/27)	31% (15/49)	65% (30/46)
无反应者	70% (7/10)	88% (7/8)	27% (4/15)	53% (9/17)

未治疗过和既往治疗过成年 — VALENCE(研究 133)

VALENCE 试验在 HCV 基因 2 或 3 型感染未治疗过受试者或受试者没有实现 SVR 用既往基于干扰素治疗, 包括有代偿肝硬变受试者中评价 SOVALDI 联用与基于体重利巴韦林对的治疗。原先试验设计是一个 4 与 1 随机化至 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周或安慰剂。根据出现数据, 这个试验被揭盲和所有 HCV 基因 2 型-感染受试者继续原先计划治疗和接受 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周, 和在基因 3 型 HCV-感染受试者用 SOVALDI + 利巴韦林治疗的时间被延长至 24 周。在修正时间时 11 例基因 3 型受试者早已完成 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周。

被治疗受试者(N=419)有中位年龄 51 岁(范围: 19 至 74); 60% 受试者为男性;

均数体重指数为 26 kg/m<sup>2</sup> (范围: 17 至 44 kg/m<sup>2</sup>); 均数基线 HCV RNA 水平为 6.4 log<sub>10</sub> IU/mL; 78%有 HCV 基因 3 型; 58%受试者是经历治疗和这些 65%受试者对既往 HCV 治疗经历复发/突破。

表 16 展示对 SOVALDI + 利巴韦林共 12 周和 24 周治疗组的反应率。

表 16 在研究 VALENCE 中反应率<sup>a</sup>

	基因型 2 SOVALDI + RBV 12 周 N=73	基因型 3 SOVALDI + RBV 24 周 N=250
总体 SVR	93% (68/73)	84% (210/250)
对无 SVR 受试者结局		
用-治疗病毒学失败	0% (0/73)	<1% (1/250)
复发 <sup>b</sup>	7% (5/73)	14% (34/249)
未治疗过	3% (1/32)	5% (5/105)
经历治疗	10% (4/41)	20% (29/144)
其他 <sup>c</sup>	0% (0/73)	2% (5/250)

<sup>a</sup> 安慰剂受试者(N=85)没有包括如未实现SVR12。未包括11例基因3型接受SOVALDI + 利巴韦林共12周受试者。

<sup>b</sup> 对复发分母是在其末次用治疗评估时有HCV RNA <LLOQ受试者数。

<sup>c</sup> 其他包括没有实现 SVR12 和不符合病毒学失败标准(如, 失访) 受试者。

表 17 展示按基因型对肝硬变和既往经历 HCV 治疗亚组分析。

表 17 在研究 VALENCE 中按基因型对选定亚组持续病毒学反应 SVR 率

	基因 2 型 SOVALDI + RBV 12 周 N=73	基因 3 型 SOVALDI + RBV 24 周 N=250
未治疗过	97% (31/32)	93% (98/105)
非肝硬变	97% (29/30)	93% (86/92)
肝硬变	100% (2/2)	92% (12/13)
经历治疗	90% (37/41)	77% (112/145)
非肝硬变	91% (30/33)	85% (85/100)
肝硬变	88% (7/8)	60% (27/45)

#### 14.4 在与 HCV 和 HIV-1 共-感染受试者临床试验

在用基因 1, 2 或 3 型慢性丙型肝炎与 HIV-1 共-感染受试者中的一项开放临床试验中研究 SOVALDI(研究 PHOTON-1)评价用 SOVALDI 和利巴韦林治疗 12 或 24 周的安全性和疗效。基因 2 和 3 型受试者为或 HCV 未治疗过或经历治疗, 而基因 1 型受试者全部都是未治疗过。受试者接受 400 mg SOVALDI 和基于体重利巴韦林(1000 mg 对受试者体重 <75 kg 或 1200 mg 对受试者体重 ≥75kg)每天共 12 或 24 周根据基因型和既往治疗史。受试者是或不用抗逆转录病毒治疗有 CD4+ 细胞计数 >500 细胞/mm<sup>3</sup> 或有病毒学抑制的



HIV-1 有 CD4+细胞计数 >200 细胞/mm<sup>3</sup>。可得到对 210 例受试者治疗后 12 周疗效数据(见表 18)。



在有 HCV 基因 1 型感染受试者中，在有基因 1a 型感染受试者持续病毒学反应 SVR 率为 82% (74/90)和在有基因 1b 型感染受试者 54% (13/24)，有复发占治疗失败多数。有 HCV 基因 1 型感染受试者在有基线 IL28B C/C 等位基因受试者中持续病毒学反应 SVR 率为 80%(24/30)和有基线 IL28B 非-C/C 等位基因受试者为 75%(62/83)。

在有 HIV-1 共-感染的 223 例 CHC 受试者，治疗期间 CD4+细胞百分率没有变化。用 SOVALDI + 利巴韦林治疗 共 12 或 24 周结束时观察到中位 CD4+细胞计数分别减低 85 细胞/mm<sup>3</sup> 和 84 细胞/mm<sup>3</sup>。在 2 例用抗逆转录病毒治疗受试者(0.9%)在 SOVALDI + 利巴韦林治疗期间发生 HIV-1 反跳。

## 16 如何供应/贮存和处置

SOVALDI 片是黄色，胶囊形，薄膜包衣片含 400 mg sofosbuvir 一侧凹陷有“GSI”和另一侧“7977”。每瓶含 28 片(NDC 61958-1501-1)，硅胶干燥剂，聚酯线圈和用一种阻止儿童盖关闭。

贮存在室温低于 30 ° C (86 ° F)。

- 只在原装容器内分发。
- 如果瓶密封盖打开破坏或丢失时不要使用。

## 17 患者咨询资料

忠告患者阅读 FDA-批准的患者使用说明书(患者资料)。

### 妊娠

妊娠妇女或男性其女性伴侣妊娠必须不用利巴韦林。不应开始利巴韦林治疗直至开始治疗前立即已得到阴性妊娠测试报告。当 SOVALDI 与聚乙二醇干扰素/利巴韦林或利巴韦林联用时，患者必须被忠告利巴韦林的致畸胎/杀胚胎风险和应被忠告女性患者和男性患者的女性伴侣治疗期间和治疗完成后 6 个月都必须极小心避免妊娠[见禁忌证(4)和警告和注意事项(5.1)]。

育婴潜能妇女和其男性伴侣治疗期间和治疗停止后 6 个月必须使用至少两种型式有效避孕；在这个时间期间必须进行常规每个月妊娠测试。没有服用 SOVALDI 妇女中全身激素避孕药有效性的数据；因此，应使用两种另外的非激素避孕方法。

患者应被忠告在妊娠事件中立即通知其卫生保健提供者。已建立一种利巴韦林妊娠注册监视暴露于利巴韦林妊娠妇女母体和胎儿结局。鼓励患者通过电话 1-800-593-2214 注册。对 HCV/HIV-1 共-感染患者和同时用抗逆转录病毒药物，也可电话 1-800-258-4263 得到抗逆转录病毒药物妊娠注册。

### 丙型肝炎病毒传播

患者应被告知不知道丙型肝炎感染治疗对传播的影响，和丙型肝炎病毒治疗期间或治疗失败事件中适当注意防止传播。

### 给药

患者应被忠告对患者有 HCV 基因 1 或 4 型感染推荐的方案是 SOVALDI 与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林联合给药和对有 HCV 基因 2 或 3 型感染患者推荐



方案是 SOVALDI 与利巴韦林联合给药。如聚乙二醇干扰素和/或利巴韦林被永远终止，SOVALDI 也应被终止。

患者应被忠告 SOVALDI 的剂量必须不要减低和它按规则给药时间表有或无食物给予。如果某患者在规则时间没有服 SOVALDI，可在这天以后服用。但是，在任何日历天不应服用超过 400 mg 的 SOVALDI。在下一天患者应恢复规则给药时间表。



美佳预约网  
MEIJIA RESERVATION NETWORK

官网：<http://www.mejiacare.com/>  
微信：mejiacare